

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

THÈSE

N°
612

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Jacques GOROT

né le 13 juin 1939 à BUCAREST (Roumanie)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

ETUDE CHEZ LE RAT DU MECANISME
DE FORMATION DES CIRRHOSSES CHOLOSTATIQUES.

Président : M. A. LAMBLING, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1966

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT
PAR

Jacques GOROT

né le 13 juin 1939 à BUCAREST (Roumanie)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

ETUDE CHEZ LE RAT DU MECANISME
DE FORMATION DES CIRRHOSES CHOLOSTATIQUES.

Président : M. A. LAMBLING, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE . PARIS-V^e

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET.

1^{er} ASSESSEUR } Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR } Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	MM. CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
	{ DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	{ LOEPER (J.)
	{ RICHET (G.)
	{ DEJOURS (P.)
Physiologie	{ ROUCAYROL (J.-Cl.)
	{ SCHERRER (J.)
	{ KELLERSHOHN (L.)
Physique médicale	{ GOUGEROT (L.)
	{ TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	MM. REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	N...
Cliniques chirurgicales	LEGER (L.)
{ Beaujon	PATEL (J.)
{ — — — — —	GOSSET (J.)
{ Cochin	SICARD (A.)
{ Hôtel-Dieu	OLIVIER (Cl.)
{ Saint-Antoine	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
{ Salpêtrière	PADOVANI (P.)
{ Tenon	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	DUBOST (Ch.)
— — — — — (Foch)	MATHEY (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	DUPERRAT (F.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DECOURT (J.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	LAMY (M.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	HUGUIER (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DEGOS (R.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique gynécologique (Broca)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DELAY (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	BERNARD (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	CASTAIGNE (P.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	DEPARIS (M.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MILLIEZ (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	BROUET (G.)
	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales	SÈZE (S. de)
{ Bicêtre	DREYFUS (G.)
{ Broussais	KOURILSKY (R.)
{ Cochin	BOUDIN (G.)
{ Hôtel-Dieu	
{ Lariboisière	
{ Pitié	
{ Saint-Antoine	
{ Saint-Antoine	

Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque Saint-Antoine
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	MERGER (R.)
— — (Cochin)	VARANGOT (J.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	OFFRET (G.)
Clinique de pédiatrie	BREGEAT (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	THIEFFRY (S.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	BERNARD (E.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	DECHAUME (M.)
Clinique toxicologique	ROUX (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	GAULTIER (M.)
— — (Necker)	JUDET (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	ABOULKER (P.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	COUVELAIRE (R.)
— — (Lariboisière)	LAPLANE (R.)
— — (Pitié)	DOMART (A.)
— — (Rothschild)	BOUVRAIN (Y.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	RAMBERT (P.)
	WOLFROMM (R.)
	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
Hydrologie et climatologie	BOUSSER (J.)
Maladies infectieuses	GIBERTON (A.)
	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
Médecine	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phthisiologie	KREIS (E.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie pathologique	BOUYSSOU (Ch.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)
---	---------------

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents.

A mes Amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549020_0031

A Monsieur le Professeur A. LAMBLING,
Médecin de l'Hôpital Bichat,

Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'assurer la présidence de cette thèse.

En témoignage de notre respectueuse
admiration.

A Monsieur le Professeur Agrégé S. BONFILS,

Médecin de l'Hôpital Bichat,

Qui nous a confié le sujet de cette thèse
et nous a ouvert les portes de son laboratoire.

En témoignage de notre profonde gratitude et
de notre fidèle dévouement.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux,

Monsieur le Professeur Agrégé FERROTIN

Monsieur le Docteur HEPP

Monsieur le Professeur Agrégé BONFILS

Monsieur le Docteur Jean WEILL

Monsieur le Professeur FAUVERT

Monsieur le Professeur LAMBLING

A Madame le Docteur F. CARNOT,
Anatomopathologiste,

A Monsieur le Professeur Agrégé F. POTET.

Ils nous ont apporté leur précieuse
collaboration pour l'interprétation des
documents histologiques.

Qu'ils trouvent ici l'expression de nos
sentiments reconnaissants.

A Mademoiselle M. DUBRASQUET,

Ses conseils bienveillants nous ont été d'une
aide constante.

En témoignage de notre estime, avec nos sincères
remerciements et notre amitié respectueuse.

I N T R O D U C T I O N

La cirrhose biliaire par obstruction, parfois complète, le plus souvent incomplète, des canaux extrinsèques, est une complication classique de la pathologie cholédocienne. Elle pose des problèmes physio-pathologiques complexes, en effet le retentissement hépatique ne s'observe qu'après un long délai de stase biliaire, souvent inconnu (J. CAROLI et J. ETEVE) (8) et l'infection associée semble jouer un rôle important (M. CACHIN et J. HEURTEMATTE) (3).

Aussi peut-on se demander si l'expérimentation animale ne permettrait pas d'éludicer le rôle respectif de la cholostase et de l'infection.

Notre travail personnel fait suite à l'observation de cirrroses biliaires expérimentales lors de l'étude des pancréatites chroniques chez le rat (1) (9), réalisée au laboratoire de Recherches gastro-entérologiques de l'I.N.S.-E.R.M. (Professeur Agrégé S. BONFILS) à l'Hôpital Bichat. A partir de ce fait nous avons repris les différentes techniques utilisées et avons cherché à analyser les facteurs déterminants.

Ce travail est effectué sur le rat (1 147 animaux) pour des raisons de commodité, tant financière (prix de revient modique) que d'expérimentation : possibilité de réaliser des séries expérimentales comparables entre elles, animaux

de souche génétiquement pure, de poids et d'âge déterminés, de manipulation aisée et d'élevage facile. Le rat possède certaines particularités anatomiques de son appareil biliaire qui est en fait bilio-pancréatique. Des variations de techniques sont nécessaires pour la compréhension des phénomènes pathogéniques.

Nous exposons notre travail expérimental en deux parties :

- dans une première partie, nous décrirons les techniques d'oblitération biliaire plus ou moins complète réalisées.

- dans une seconde partie, nous analyserons les résultats obtenus, traitant de la mortalité animale et de ses causes, des conséquences hydrodynamiques dues à l'oblitération et de la réalité de cette oblitération elle-même, de l'évolution des lésions hépatiques étudiées par des sacrifices étagés.

Nous rapporterons ensuite les résultats du contrôle bactériologique de la bile. L'efficacité d'un traitement antibiotique sur la pollution biliaire nous a permis d'apprécier le rôle de l'infection dans la survenue des lésions hépatiques.

Les travaux expérimentaux rapportés dans la littérature sont discutés et confrontés avec nos résultats.

Nous rapportons enfin brièvement les lésions pancréatiques observées dans nos séries expérimentales.

La discussion porte sur les corrélations possibles entre les différents facteurs étudiés : mortalité et lésions hépatiques, mortalité et degré de l'obli-

tération réalisée suivant les techniques, lésions de pancréatites associées et cirrhoses.

Nous concluons sur le rôle primordial de l'oblitération dans la constitution des cirrhoses expérimentales.

M A T E R I E L E T M E T H O D E S

A - MATERIEL.

Nous avons utilisé des rats mâles de souche Wistar, d'un poids variant entre 125 g. et 210 grammes.

Les animaux femelles ont été exclus de notre expérimentation pour éliminer l'influence hormonale de l'oestrus.

Les animaux laissés à jeun la veille de l'intervention et dans les suites post-opératoires immédiates, placés cinq par cinq dans des cages d'isolement, reçoivent un régime alimentaire normal (aliment élevage rat U.A.R.) et pour boisson de l'eau fraîche.

Plusieurs particularités anatomiques de la région hépatopancréato-duodénale différencient le rat des autres animaux d'expérience tels le chien, le lapin ou le cobaye : tout d'abord l'absence de vésicule biliaire et de canal cystique, ensuite l'anatomie de la voie biliaire elle-même. La voie biliaire unique est formée par la jonction à 5-10 mm du hile du foie des deux canaux hépatiques droit et gauche. L'hépatocholédoque de 1 mm de diamètre dans ses 4/5 inférieurs est englobé dans un tissu pancréatique lâche. Les canaux pancréatiques excréteurs (4 à 5 relativement gros et une quarantaine de plus petits) (COLWELL A.R.) (11), parallèles entre-eux débouchent dans l'hépatocholédoque qui réalise ainsi une voie mixte d'excrétion. Les sécrétions biliaires et pancréatiques se mélangent dans le bas cholédoque pour gagner ensuite et ensemble le duodénum.

La jonction cholédocoduodénale, située à 2-3 cm en aval du pylore est entourée par une structure musculaire, véritable sphincter d'Oddi (MANN F.C.) (25).

Enfin la vascularisation duodénale, importante, est caractérisée par une arcade vasculaire anastomotique, née de la gastro-duodénale, de grosseur variable et dont la blessure entraîne une nécrose de la paroi (POUTEAU DELILLE) (28).

B - METHODES : TECHNIQUES CHIRURGICALES EXPERIMENTALES D'OBLITERATION BILIAIRE.

I - CONDITIONS INITIALES COMMUNES A TOUTES LES TECHNIQUES.

Les animaux, une fois pesés sont anesthésiés à l'éther. Pour cela, ils sont placés sous une cloche de verre contenant un morceau de coton imbibé d'anesthésique. L'anesthésie induite par l'éther est rapide (1 minute) et les animaux une fois endormis (immobilité, absence de vibration des moustaches) sont retirés de la cloche pour être fixés en décubitus dorsal sur une planchette de liège à l'aide de quatre épingles plantées dans la peau digitale, la partie caudale du rat dirigée vers l'opérateur. Un masque à éther (cylindre métallique renfermant un coton imbibé d'éther) permet la poursuite de l'anesthésie en cours d'intervention.

Après épilation d'une zone comprise entre l'appendice xyphoïde et l'ombilic, une médiane sus-ombilicale est effectuée au scalpel : incision de la peau sur 2-3 cm à partir de l'appendice xyphoïde, puis incision de la ligne blanche sur la même longueur découvrant la cavité péritonéale.

Après repérage du pylore, par bascule supérieure du lobe gauche du foie, l'anse duodénale est déroulée vers la gauche permettant une visualisation de la voie biliaire par transparence, sous l'aspect d'un fin canal que l'on peut suivre de bout en bout.

II - VARIATION DES TECHNIQUES.

1 - Techniques d'oblitération biliaire.

A) L'occlusion isolée du cholédoque du fait des caractères anatomiques de la voie biliaire, ne peut être effectuée qu'au niveau du hile hépatique. Dans notre travail nous n'avons pas utilisé cette méthode d'expérimentation que nous ne ferons donc que citer.

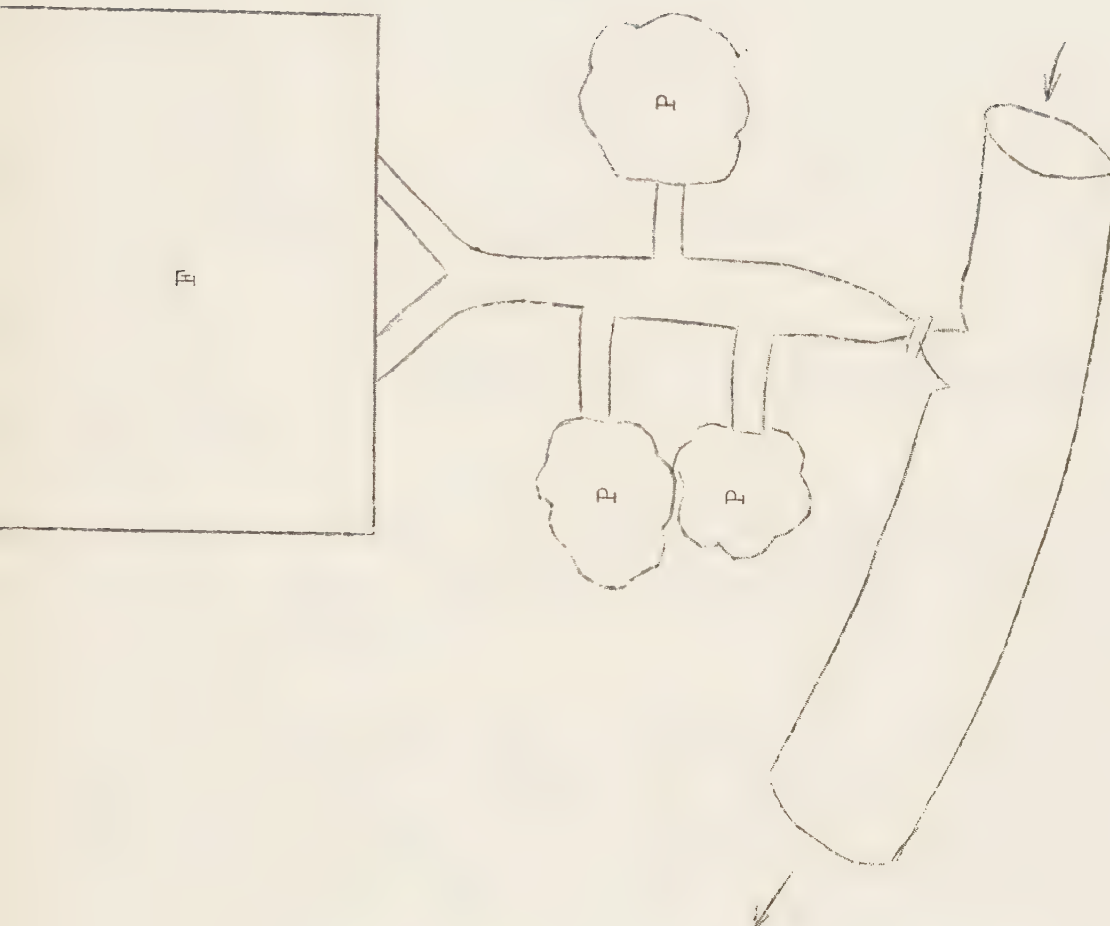
B) L'occlusion mixte complète du cholédoque : technique O M C fut réalisée par une ligature de la voie biliaire, au niveau de la jonction cholédoco-duodénale, grâce à un fil de soie 00 serré par un noeud double.

2 - Techniques de freination biliaire.

A) Freination biliaire pure : technique D. Cette technique en principe ne devrait pas provoquer une freination alors qu'en fait elle en constitue une. Elle a pour but de remplacer le cholédoque, canal souple, par un cathéter non élastique mais plus rigide en polyéthylène (cathéter Bio-Dubernard n° 1).

Cette technique de dérivation biliaire interne comporte deux temps opératoires successifs :

a - cathétérisme de la voie biliaire proximale : une traction modérée de l'anse duodénale vers le bas fait apparaître la zone où le pancréas n'entoure plus le canal biliaire. La voie biliaire est alors montée sur un passe fil. Deux fils de soie 00 sont mis en place, délimitant ainsi la zone de cathétérisme du cholédoque. Le cathéter doit être implanté ni trop près du hile afin d'éviter le risque de blessure du foie ou des vaisseaux biliaires, ni trop loin de lui afin



TECHNIQUE O M C (Oblitération pancréatique et
biliaire complète)

d'effectuer avec certitude l'implantation en amont de l'abouchement des canaux excréteurs pancréatiques.

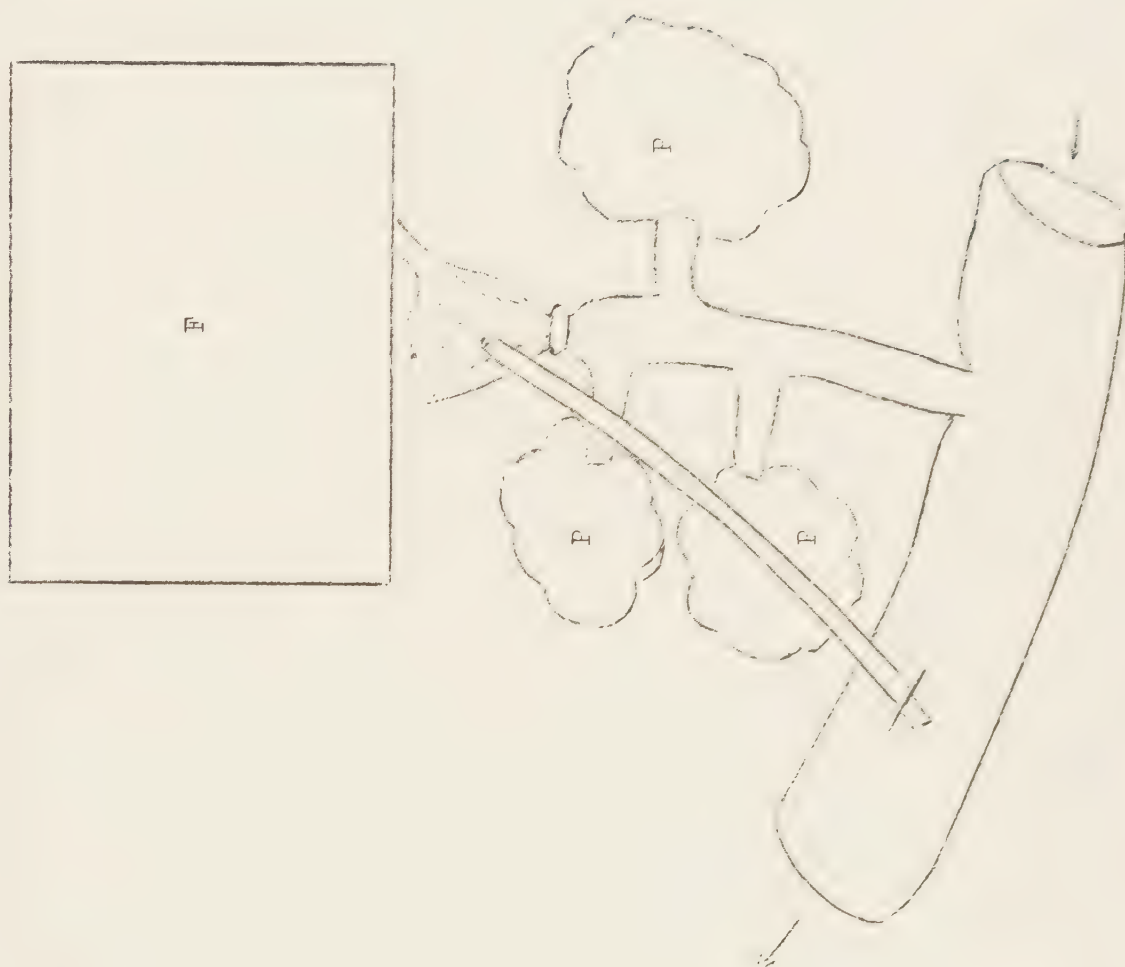
Grâce à des ciseaux fins la voie biliaire est sectionnée transversalement sur la moitié de son diamètre : de la bile s'écoule aussitôt par l'orifice de section. Le cathéter long de 10 cm est biseauté à son extrémité supérieure pour faciliter l'introduction sans dommage dans la lumière du canal biliaire. Le cathéter introduit sans force se remplit aussitôt de bile qui parvient à son extrémité distale en moins d'une minute.

Le fil supérieur sert à ligaturer la sonde biliaire par un noeud double ou triple.

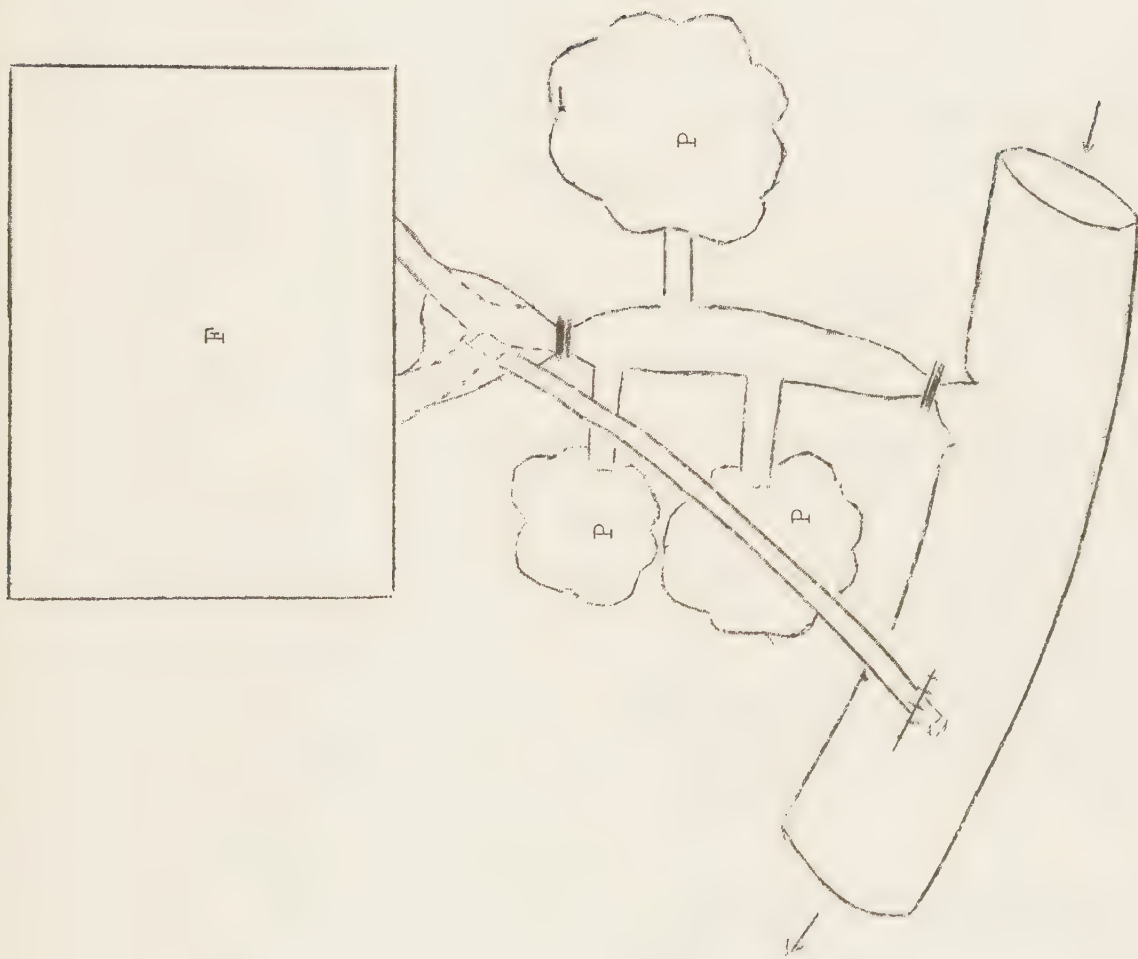
Le fil inférieur enserre le canal biliaire lui-même 2 cm plus bas pour isoler la sécrétion pancréatique et éviter les fuites, puis solidarise le cathéter avec la voie biliaire.

b - Implantation du segment distal du cathéter dans le duodénum. Une fermeture en bourse est réalisée sur la face interne du duodénum au niveau duquel une brèche est créée permettant l'introduction dans la lumière duodénale du segment distal arrondi du cathéter. La fermeture en bourse assure une étanchéité suffisante. La zone d'implantation de la dérivation est située tantôt en aval tantôt en amont de l'abouchement duodénal du cholédoque.

Une variante de la technique utilisée pour une étude du pancréas consiste en une oblitération associée de la voie biliaire (technique O I C).



TECHNIQUE D (Dérivation de la voie excrétrice biliaire)



TECHNIQUE O I C (Obliteration isolée de la voie excrétrice
pancréatique)

B) Freination mixte bilio-pancréatique. Deux techniques peuvent être utilisées :

a - Obstruction mixte incomplète du cholédoque : technique O M I.

Elle est obtenue en écrasant le bas cholédoque contre un fragment de cathéter. Une ligature peu serrée à la soie 00 entourant le bas cholédoque et le cathéter solidarise le montage.

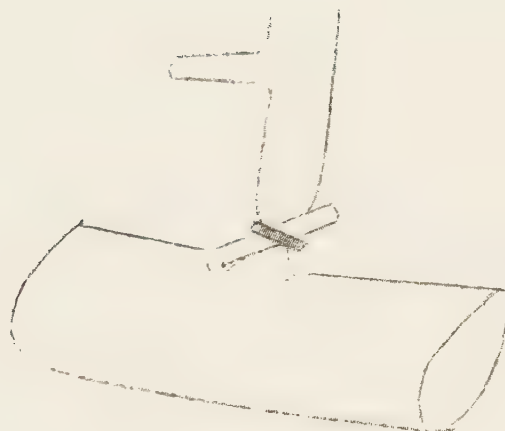
b - Cathétérisme étendu du cholédoque : technique C.

Cette technique permet théoriquement une freination dissociée, par conservation de l'écoulement biliaire normal avec obstruction de l'écoulement pancréatique.

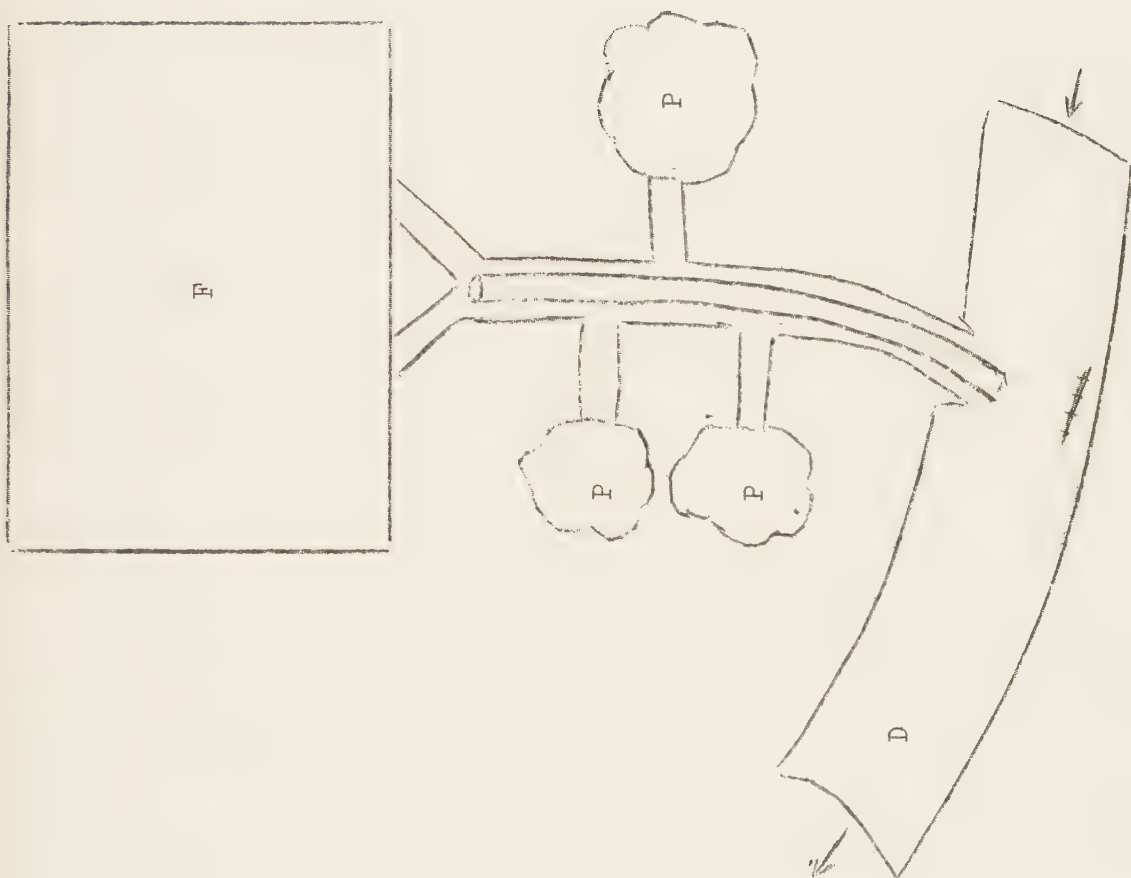
Une brèche est pratiquée à l'aide de ciseaux fins dans la paroi duodénale externe en regard de l'abouchement du cholédoque.

Le cathéter, (cathéter n° 1 Bio-Dubernard) d'un diamètre analogue à celui de la voie biliaire, introduit par cette brèche est engagé dans le cholédoque puis remonté aussi haut que possible vers le hile. Il est ensuite sectionné au ras de la brèche duodénale que l'on suture au fil de soie 00. Le cathéter est sectionné ni trop près du cholédoque afin d'éviter par mouvements duodénaux les risques de perforation immédiate. En pratique on diminue un peu la longueur du cathéter pour éviter qu'il ne perfore la paroi duodénale.

Si cette technique est de reproductibilité incertaine, la longueur du cholédoque cathétérisé étant difficilement constante et semblant dépendre de la vitesse de l'opération, un spasme de la voie biliaire gênant rapidement la progression de la sonde, en fait un phénomène majeur est à retenir : l'élimination constante du cathéter au 8ème jour de l'intervention, qui se dégage du cholédoque et passe dans l'intestin.



TECHNIQUE O M I, (Oblitération pancréatique et
biliaire incomplète)



TECHNIQUE C (Oblitération de canaux pancréatiques par cathérisation
du cholédoque)

III - CONDITIONS TERMINALES COMMUNES A TOUTES LES TECHNIQUES
OPERATOIRES.

Quelle que soit la technique réalisée, le dernier temps opératoire consiste en la fermeture de la paroi : fermeture en un plan au fil de lin, par des points séparés.

R E S U L T A T S

=====

A - M O R T A L I T E.

Pour notre travail expérimental nous avons utilisé 1 147 rats. Les 153 premiers animaux ont servi à la mise au point des techniques opératoires (interventions proprement dites, exactement reproductibles dans des temps constants) et recherche des lésions hépatiques observées par d'autres chercheurs de l'équipe lors des contrôles des foies de leurs séries de pancréatites chroniques. Ces 153 rats ne rentrent pas dans le cadre de nos résultats ; de l'étude de la mortalité nous excluons également les animaux qui ont été opérés dans le but de vérifier différents facteurs de dynamique de la sécrétion biliaire ou ceux dont nous avons ligaturé le cholédoque avec des fils de lin ou de catgut.

L'étude proprement dite de la mortalité des cirrhoses cholostatiques porte sur 214 animaux pour la technique O M C, 100 pour O M I et 146 pour la série D

Les séries opérées sont de 10 rats environ et les animaux morts dans les quatre premières heures, considérés comme victimes d'une erreur technique (surcharge d'anesthésie, hémorragie) sont éliminés.

MORTALITE PRECOCE.

Le tableau I rend compte de la mortalité en fonction du temps. Au 8ème jour sur les 214 rats répartis en 24 séries opérés suivant la technique O M C,

MORTALITE PRECOCE

SERIE	DELAIS	NOMBRE	MORTS	%
O.M.C.	0	214		
	avant 2 j.		32	15
	2e-4e j.	172	44	25
	4e-6e j.	128	20	15
	6e-8e j.	108	27	25
O M I	0	100		
	avant 4 j.		37	37
	4e-6e j.	63	17	27
	6e-8e j.	46	7	15
D	0	146		
	avant 2e j.		17	11
	2e-4e j.	129	29	22
	4e-6e j.	100	10	10
	6e-8e j.	90	10	11

Tableau n° I

29 % survivent.

Ce pourcentage de survivants est de 37 % pour les 100 rats (10 séries O M I) et de 45 % pour les 146 rats (20 séries) opérés suivant la technique D.

La laparotomie exploratrice post-mortem faite sur de nombreux animaux nous a permis d'observer la présence quasi constante de bile dans le liquide péritonéal. Nous avons recherché dans les quatre jours suivant l'intervention les causes de la mortalité précoce dont l'essentielle consiste en la blessure du cholédoque par la ligature (ligature en elle-même ou nature du matériau utilisé).

CAUSES DE LA MORTALITE PRECOCE.

A - Séries O M C et O M I.

L'injection de bleu Evans par un cathéter fin placé dans le haut cholédoque nous a permis de rendre visible les fistules cholédociennes qui peuvent se produire.

Le tableau II résume nos résultats.

Si nous comparons la mortalité observée sur les 58 rats de technique O M C de cette série elle est de 20 %, dans d'autres séries de même technique étudiées précédemment la léthalité était de 25 %.

Pour les 30 rats de la série O M I la mortalité est de 30 % contre 37 % dans les autres séries opératoires.

L'analyse du tableau II nous fait penser que la blessure cholédocienne n'est pas forcément transformée en fistule mortelle pour les rats O M C ; en effet 58 % des animaux ont un cholédoque lésé à la 72ème heure mais 20 % des animaux sont morts au 4ème jour. Pour les rats O M I le phénomène est identique : 57 % de lésions

FISTULES CHOLEDOCIENNES

SERIE	NOMBRE	DELAIS	% fistules cholédociennes
Témoin	8		0
O M C	9	0	0
	10	1 j.	20
	18	2 j.	58
	17	3 j.	58 %
	17	4 j.	25
	15	6 j.	0
	4	12 j.	0
	9	15 j.	0
O M I	4	0	0
	10	1 j.	40
	7	2 j.	71
	7	3 j.	57

Tableau n° II

et 37 % de mortalité.

D'autre part nous avons réalisé des séries utilisant le lin ou le catgut en place de soie 00 : les pourcentages de mortalité et de fistules sont identiques.

B - Technique D.

La seule cause de léthalité est la perforation du duodénum par le cathéter. Nous n'avons observé que dans quelques très rares cas l'issue du cathéter hors de la voie biliaire haute ou du duodénum.

MORTALITE TARDIVE.

Nous l'étudions du 2ème au 30ème jour. Faible dans les séries O M I (5 %), elle est de 23 % dans les séries O M C et 12 % dans les séries D. Ces valeurs ne s'expliqueront que par l'étude de la repérabilisation du cholédoque dans la technique O M C et par l'évolution des lésions hépatiques dans la technique D. Dans le premier cas (O M C), dès le 12ème jour 72 % des rats ont un écoulement biliaire efficace par leur cholédoque et au 30ème jour tous les rats ont une sécrétion biliaire normale. Dans le second cas (D), c'est l'évolution des lésions histologiques hépatiques qui explique que la mortalité augmente de 10 à 20 % en trois semaines.

B - CONSEQUENCES HYDRODYNAMIQUES.

A - REALITE DE L'OBLITERATION BILIAIRE.

Nous avons étudié dans les deux techniques O M C et O M I la réalité de l'oblitération tant complète qu'incomplète du cholédoque par l'injection dans la voie biliaire d'un colorant vital, le bleu Evans. Cette étude a été réalisée sur des séries homologues de rats soit immédiatement après l'intervention, soit dans les jours suivants.

I - Description de la technique opératoire.

Le premier temps opératoire est commun à toutes les techniques : ouverture de la cavité péritonéale et visualisation de la voie biliaire. Le deuxième temps consiste en l'introduction dans la partie haute intra-hépatique du cholédoque d'un cathéter (cathéter Bio-Dubernard n° 1) adapté à une seringue contenant 10 ml de colorant. Le cathéter est solidarisé par une ligature à la soie 00, avec le cholédoque et un second lien est noué sur la voie biliaire au-dessus de la zone de cathétérisme pour éviter tout reflux intra-hépatique. Après aspiration de la bile contenue dans le cholédoque l'injection de bleu se fait à une pression aussi constante que possible.

II - Résultats.

Notre technique permet de visualiser le passage ou non du colorant dans le duodénum. Nous avons réuni nos résultats dans le tableau III.

Dans la technique O M C, l'oblitération de la voie biliaire n'est effective que jusqu'à la 48ème-72ème heure. Après ce délai, le passage de bleu Evans dans le duodénum devient effectif dans 75 % des cas. L'obstruction est levée dans

REALITE DE L'OBLITERATION BILIAIRE

SERIE	NOMBRE	DELAI	PASSAGE DUODENAL
Témoin	8		100
O M C	9	0	10
	10	1 j.	0
	18	2 j.	0
	17	3 j.	12
	17	4 j.	75
	15	6 j.	76
	4	12 j.	100
	9	15 j.	100
O M I	4	0	0
	10	1 j.	40
	7	2 j.	14
	7	3 j.	43

Tableau n° III

100 % des cas avant le 12ème jour.

Dans la technique O M I immédiatement après la ligature du cholédoque sur un fragment de cathéter l'oblitération de la voie biliaire est totale. L'occlusion de la voie d'écoulement du flux biliopancréatique ne devient incomplète qu'à partir de la 24ème heure et cela chez 40 % des rats. Il s'agit dans cette technique d'une freination des sécrétions biliopancréatiques par un obstacle incomplet, irrégulier et permanent. L'absence de passage du colorant au départ pourrait s'expliquer comme l' imagine JAKES et MAC ADAMS (21) par un oedème réactionnel.

B - LA DILATATION CHOLEDOCIENNE.

La dilatation de la voie biliaire sus-stricturale représente une des conséquences hydrodynamiques de l'obstruction cholédocienne.

La dilatation du cholédoque est rapportée pour les trois techniques O M C, O M I et D dans le tableau IV. Cette dilatation peut atteindre un centimètre.

Dans la technique D la dilatation du haut cholédoque réalise une véritable ampoule au-dessus de la zone d'implantation du cathéter. Le segment cholédocien situé en aval de la zone de cathétérisme n'est pas dilaté.

Dans les techniques O M C et O M I au contraire la dilatation de la voie biliaire est globale.

Dans les trois techniques opératoires, la dilatation, très discrète le premier jour, devient plus marquée entre le 3ème et le 7ème jour, pouvant atteindre vers le 10ème-15ème jour un diamètre égal ou supérieur au diamètre duodénal dans les techniques O M C et O M I, dans la technique D on a pu prélever plusieurs cm³ de bile ; les organes de voisinage sont alors refoulés. A partir du 10ème-15ème jour la modalité évolutionnelle varie. Pour les rats opérés suivant la technique D, la

TABLEAU N° IV

Dilatation très discrète -
 Dilatation légère +
 Dilatation moyenne ++
 Dilatation importante +++

VOIES BILIAIRES

ours	O M C			O M I			D		
	Nombre	Para-normale	Dilatée	Nombre	Para-normale	Dilatée	Nombre	Para-normale	Dilatation ampullaire
1	5		4 $\frac{+}{-}$ 1 +	5		5 +	5	1	4 $\frac{+}{-}$
3	8		1 $\frac{+}{-}$ 7 +	4		4 +	2		2 $\frac{+}{-}$
7	9		2 + 6 ++ 1 +++	7	1	1 $\frac{+}{-}$ 2 + 2 ++ 1 +++	13	1	1 $\frac{+}{-}$ 9 + 2 ++
10	7	2	1 + 2 ++ 2 +++				3		1 ++ 2 +++
15	11	2	1 $\frac{+}{-}$ 3 + 3 ++ 2 +++	10	2	2 $\frac{+}{-}$ 2 + 2 ++ 2 +++	4		3 ++ 1 +++
18	21	8	4 $\frac{+}{-}$ 4 + 4 ++ 1 +++						
21	1		1 ++	6	1	2 $\frac{+}{-}$ 1 ++ 2 +++	9		2 ++ 7 +++
24	8	1	3 $\frac{+}{-}$ 1 + 2 ++ 1 +++				3		3 +++
30	7	3	1 $\frac{+}{-}$ 3 +++	11	8	2 $\frac{+}{-}$ 1 +	15	1	1 + 3 ++ 10 +++

dilatation ampullaire progresse de façon régulière jusqu'au 15ème-21ème jour puis demeure stable. Pour les animaux opérés suivant les techniques O M C et O M I, la dilatation de la voie biliaire est croissante jusqu'au 10ème-15ème jour puis est en voie de régression. Au 30ème jour dans ces deux dernières techniques, le cholédoque atteint dans 50 % des cas le calibre d'une voie biliaire normale.

La différence évolutive de la dilatation cholédocienne s'explique par la gêne à l'écoulement du flux biliopancréatique propre à chaque technique opératoire. Dans la technique D le cathéter d'un diamètre très voisin de celui du cholédoque provoque une dérivation cholédocoduodénale de la bile constante et continue.

Dans la technique O M C l'oblitération biliaire qui n'est plus permanente à partir de la 72ème heure permet un écoulement des sécrétions biliopancréatiques de plus en plus important au fur et à mesure que l'évolution se prolonge.

Dans la technique O M I l'occlusion de la voie biliaire ne devient incomplète qu'à partir de la 24ème heure. L'écoulement biliaire est irrégulier et les différences individuelles sont courantes.

Par ponction du cholédoque on a pu retirer des volumes de bile allant de 0,1 à 0,5 cm³ de bile. Dans quelques cas aussi bien en O M I qu'en O M C on a retiré 2 et même 3 cm³ de bile. Ces valeurs ont été trouvées dans des temps très variables.

C - LES CONSEQUENCES CANALAIRES.

La bile, qui s'accumule dans le cholédoque, après obstruction, tant complète qu'incomplète de cette voie unique d'écoulement des sécrétions biliopancréatiques, est drainée dans la circulation lymphatique avant d'atteindre la circulation générale.

Le drainage lymphatique de la bile s'effectue par deux voies : au

niveau du foie, par l'intermédiaire des canalicules biliaires intra-hépatiques, au niveau du pancréas par la voie des canaux pancréatiques. Le reflux biliaire dans la circulation lymphatique hépatique a été mis en évidence par E. HOUSSET et J.P. ETIENNE (20). Le bleu Geigy injecté dans la voie biliaire se retrouve dans les canaux lymphatiques hépatiques. Le drainage de la bile dans les lymphatiques du pancréas a été visualisé par l'injection d'encre de chine par S. GODART (15). Le drainage lymphatique de la bile s'effectue dans la technique D, uniquement par la voie des canalicules biliaires intra-hépatiques, dans les techniques O M C et O M I, à la fois par les canalicules biliaires et par la voie des canaux pancréatiques.

Ces deux voies de soupape intra-hépatique et pancréatique constituent une régulation de la circulation biliopancréatique. Elles expliquent la non progression de la dilatation ampullaire dans les séries D et sont avec la recanalisation cholédocienne responsables de la normalisation de la voie biliaire dans les techniques O M C et O M I.

C - HISTOLOGIE HEPATIQUE. (F. POTET et Mme F. CARNOT).

L'étude de l'histologie hépatique fut effectuée sur un fragment de foie prélevé lors de chaque sacrifice dans le lobe n° II. Le fragment hépatique est immédiatement plongé pour fixation pendant 48 heures dans du sérum formolé calcique. La technique utilisée par la suite est celle employée habituellement pour la préparation des coupes histologiques : inclusion à la paraffine, coloration standard : hématoxyne-éosine. En outre, nous avons pratiqué des colorations spéciales pour l'étude du tissu conjonctif : trichrome de Masson, coloration des fibres de réticuline par la méthode de Gordon Sweets.

L'évolution chronologique des lésions observées est groupée sous forme de tableaux pour chacune des techniques opératoires. Nous avons distingué plusieurs types de réaction : une réaction inflammatoire vasculaire réunissant les lésions de congestion et de nécrose, tant parenchymateuse qu'au niveau de l'espace porte ; une réaction cellulaire portale comportant soit des infiltrats cellulaires en nappes, soit des manchons cellulaires péri-canalaires, la prolifération des canaux biliaires ; enfin les modifications du tissu conjonctif.

Tableaux V, VI et VII.

LA REACTION INFLAMMATOIRE VASCULAIRE, est une réaction précoce, apparaissant dès la 24^{ème} heure dans nos trois techniques opératoires, diminuant d'intensité par la suite mais pouvant s'observer jusqu'au 30^{ème} jour dans les techniques O M C et D.

La réaction la plus fréquente est une congestion portale avec dilatation considérable de la veine de l'espace porte. On retrouve en outre quelquefois une nécrose hémorragique se présentant généralement en larges plages et de temps en

Délai / Jours	Nombre	Foies normaux	Réaction inflammatoire vasculaire				Réact. cellul. portale		Prolifération canalaire	Réaction conjonctivale		
			Congestion		Nécrose		Infiltrats en nappes	Manchons péri-canal.		Tissu fibroblastique	Portal	Annulaire
			Parenchymat.	Espace porte	Parenchym.	Péri-portale						
1	5	2	2 +	2 +	1 +	2 +	0	0	0	0	0	0
3	8	1	1 +	2 +	3 +	4 +	0	2 +	5 +	2 +	2 +	0
7	15	1	7 +	8 +	0	3 +	6 +	10 +	1 + 11 +	2 +	2 +	0
10	8	0	3 +	4 +	0	0	2 +	4 +	7 +	4 +	4 +	2 +
15	11	3	4 +	2 +	2 +	4 +	1 + 3 +	2 + 4 +	2 + 3 +	1 + 2 +	1 + 2 +	1 +
18	21	8	1 + 3 +	2 +	1 +	2 + 4 +	4 +	3 + 7 +	3 + 5 +	4 + 4 +	3 + 5 +	2 + 4 +
21	1	0	0	0	1 +	0	1 +	1 +	1 +	0	0	0
24	8	1	1 +	3 +	0	0	2 + 1 +	3 + 4 +	5 + 2 +	4 + 1 +	4 + 1 +	1 +
30	7	3	0	0	1 +	1 + 2 +	2 + 1 +	1 + 1 +	3 +	1 + 2 +	1 +	0

TECHNIQUE O M C

Tableau n° V

Absence de lésions : 0

Lésion : +

Lésion en voie de régression : +

TECHNIQUE O M I

Délai / Jours	Nombre	Foies normaux	Réaction inflammatoire vasculaire				Réaction cellul. portale		Prolifération canalaire	Réaction conjonctivale		
			Congestion		Nécrose		Infil- trats en nappes	Manchons péricanal.		Tissu fibroblas- tique	Portal	Annulaire
Paren- chyme	Espace porte	Paren- chyme	Péri- port.									
1	5	0	0	1 +	0	5 +	0	0	0	0	0	0
3	4	0	0	1 +	2 +	4 +	2 +	1 +	3 +	1 +	1 +	0
7	9	1	0	2 +	0	1 +	6 +	4 +	9 +	1 +	1 +	0
15	10	2	0	0	1 +	1 + 4 +	2 +	5 +	1 + 7 +	5 +	5 +	4 +
21	6	1	0	0	0	0	1 + 2 +	2 + 1 +	3 + 2 +	2 +	2 +	1 +
30	11	8	0	0	0	0	2 + 1 +	1 +	2 + 1 +	1 + 1 +	1 + 1 +	0

Tableau n° VI

Absence de lésion : 0

Lésion : +

Lésion en voie de
régression : -

TECHNIQUE D

Délai / Jours	Nombre	Foies normaux	Réaction inflammatoire vasculaire				Réact.cellul. portale		Prolifération canalaire	Réaction conjonctivale		
			Congestion Paren- chymat.	Espace porte	Nécrose Paren- chymat.	Péri- porta	Infiltrats en nappes	Manchons péricanal.		Tissu fibroblas- tique	Portal	Annulaire
1	6	1	1 +	3 +	2 +	4 +	0	0	0	0	0	0
3	2	0	1 +	1 +	0	2 +	1 +	1 +	0	0	0	0
7	13	1	2 +	1 +	3 +	6 +	4 +	8 +	10 +	2 +	2 +	0
10	3	0	0	0	0	1 +	2 +	3 +	3 +	2 +	2 +	0
15	4	0	0	0	0	1 +	4 +	4 +	4 +	3 +	2 +	1 +
21	9	0	1 + 2 +	2 +	0	2 +	5 +	7 +	9 +	6 +	6 +	3 +
24	3	0	1 +	1 +	0	0	2 +	1 +	3 +	2 +	2 +	2 +
30	15	3	0	3 +	2 +	4 +	8 +	6 +	11 +	12 +	12 +	6 +

Absence de lésion : 0

Lésion : +

Lésion en voie de régression : -

Tableau n° VII

temps une **nécrose** de coagulation parcellaire touchant une ou deux cellules pour réaliser un petit bloc éosinophile homogène. Enfin, dans une vingtaine de cas, nous avons assisté à un phénomène spécial, à savoir un véritable infarctus ischémique pouvant atteindre une dimension considérable avec au voisinage des images évidentes de thrombose vasculaire. Il est possible que ce phénomène ischémique soit dû, lors de la technique O M C et O M I, à la blessure ou à la ligature d'un vaisseau de l'artère anastomotique duodénale. Cependant ce processus ne peut intervenir dans la technique D alors que l'on a observé des lésions identiques.

Les phénomènes de nécrose semblent prendre naissance au voisinage de l'espace porte pour diffuser ensuite en atteignant une portion importante du parenchyme. Leur topographie est alors difficile à préciser.

LA REACTION CELLULAIRE PORTALE est plus tardive, apparaissant à la 72ème heure sous forme de lésions aiguës : soit des infiltrats cellulaires en nappes constitués en majeure partie par des polynucléaires, soit des manchons de cellules inflammatoires péri-canaliaires avec parfois formation de petits abcès. L'atteinte inflammatoire des canaux biliaires réalise ainsi au maximum un aspect de cholangiolite. On a tous les intermédiaires entre le petit abcès nécrosant complètement la paroi du canal, la simple infiltration de la paroi par des polynucléaires et le manchon inflammatoire péri-canalaire avec intégrité de la paroi. On assiste parfois à une extension des infiltrats inflammatoires à l'intérieur même du parenchyme hépatique le long des capillicules biliaires. Cet aspect de cholangiolite, très caractéristique, est presque constamment observé.

Ces lésions également réparties dans les trois techniques au 7ème jour persistent avec la même intensité dans la technique D, diminuant d'intensité dans les techniques O M C et O M I entre le 7ème et le 30ème jour.

LA MULTIPLICATION DES CANAUX BILIAIRES constitue la réaction très caractéristique. Cette prolifération des canaux biliaires réalise à elle seule un élargissement de l'espace porte constitué par des canaux biliaires jointifs entourés de manchons inflammatoires plus ou moins abondants.

Elle est plus précoce dans les techniques O M C et O M I où elle apparaît à la 72ème heure que dans la technique D où elle ne se produit qu'au 7ème jour. Constante, elle se maintient jusqu'au 30ème jour réalisant de véritables lésions d'adénomatose. En fait, dans les techniques O M C et O M I elle est en voie de régression à partir du 15ème et 18ème jour, alors que dans la technique D de freination biliaire pure elle persiste avec la même intensité.

Il s'agit d'une multiplication simple du nombre des canaux, sans jamais de dilatation canalaire. Leur lumière est vide, on n'y retrouve pas d'amas de pigments biliaires. Il s'agit de canaux bien formés bordés par une paroi de cellules cubiques bien différenciées. On peut discuter sur l'origine et le mode de formation de ces canaux : leur aspect et leur structure bien différenciés peuvent faire penser qu'il s'agit d'une prolifération née des canaux biliaires déjà existants de l'espace porte. C'est aussi l'opinion de G.R. CAMERON dont nous reparlerons plus loin. Cependant nous avons observé certains aspects à la jonction des travées hépatiques et de l'espace porte qui permettent de se demander s'il n'existe pas une dédifférenciation de la portion terminale des travées hépatiques. La formation des néocanaux se ferait alors aux dépens des passages de Hering. Nous avons essayé de mettre en évidence cette néogénèse par certaines colorations étudiant la gaine de réticuline péricanalaire. Il existe normalement une gaine entourant les canaux biliaires des espaces portes et un squelette grillagé soutenant les travées hépatiques. Ce dernier est grêle et discontinu chez le rat alors qu'il suit régulièrement les travées chez l'homme. Au voisinage des espaces portes certaines images de continuité entre le

réseau pérित्रaboculaire et la gaine des canaux néoformés nous ont fait penser que certains de ces canaux, en continuité avec la travée, provenaient d'une différenciation canalaire de celle-ci. Néanmoins ces aspects n'ont été observés que pour certains canaux et il est possible que le mécanisme de formation soit mixte : prolifération biliaire et différenciation parenchymateuse.

LES MODIFICATIONS DU TISSU CONJONCTIF sont plus tardivement observées (10ème-15ème jour). L'apparition du tissu conjonctif néoformé accompagne la prolifération des canaux biliaires et contribue à l'élargissement des espaces portes. Il s'agit d'abord d'un tissu fibroblastique qui au stade tardif tend à prendre une disposition annulaire encerclant les lobules hépatiques. Le tissu fibroblastique s'enrichit en fibres de collagène dans la technique D réalisant ainsi un début de sclérose (40 % des cas), alors que dans les techniques O M C et O M I le tissu conjonctif régresse à partir de la troisième semaine. Il ne s'agit donc pas, dans ces deux dernières techniques d'une cirrhose vraie, puisque l'on assiste à une régression, mais d'une réaction inflammatoire susceptible de disparaître malgré son extension périlobulaire souvent impressionnante. Le retour à la normale se voit dans 50 et 80 % des cas dans les techniques O M C et O M I ; il ne nous est apparu que chez 20 % des animaux de la technique D. Dans les autres cas les lésions continuent à évoluer.

D - I N F E C T I O N.

Le rôle du facteur infectieux dans la survenue des lésions hépatiques tant expérimentales qu'humaines est rapporté par de nombreux auteurs (MAC DONALD (24), CAMERON (6), CAROLI (8)).

Pour élucider ce rôle de l'infection nous avons dans un premier temps étudié la bactériologie de la bile des animaux normaux c'est-à-dire non opérés, puis dans un second temps analysé la bile des animaux opérés.

Cette étude fut menée tout au long de notre expérimentation, sur quelques rats, dans chaque série, lors du sacrifice.

I - T E C H N I Q U E S O P E R A T O I R E S.

A - Obtention de la bile avant toute intervention sur les voies biliaires.

Elle est effectuée sur des rats anesthésiés non pas à l'éther (anesthésie trop brève) mais à l'uréthane par l'injection intramusculaire d'une solution d'urethane à 15 % préparée de façon extemporanée et injectée à la dose de 0,8 ml pour 100 g de poids corporel.

Pour faciliter l'écoulement de la bile et obtenir un flux optimum les animaux sont maintenus à une température constante de 37°. La constance de la température est obtenue par une sonde thermométrique placée dans le rectum du rat, une lampe à incandescence de 60-100 watts à 20 cm de l'animal assure par relai électronique le réchauffement dès que la température s'abaisse de 0°5.

La technique de recueil de la bile au temps t_0 est identique au 1er temps opératoire de la technique de freination biliaire pure (technique D). Elle consiste en un cathétérisme du haut cholédoque de façon aussi aseptique que possible. Le cathéter utilisé a été pour un certain nombre d'expériences stérilisé à

l'autoclave, pour d'autres utilisé sans stérilisation préalable. L'absence de stérilisation n'a modifié en rien les résultats obtenus. Le cathéter d'une longueur de 13 cm, une fois implanté dans la lumière de la voie biliaire, puis solidarisé avec elle, est introduit dans un tube à hémolyse stérile dont l'orifice supérieur est obturé par un bouchon de coton également stérile.

B - Obtention du liquide duodénal.

Une ligature au fil de lin est placée à moins d'un centimètre en amont et en aval de l'abouchement cholédocoduodénal. Dans un premier temps nous injectons stérilement 1 ml d'eau distillée stérile dans le segment duodénal ainsi délimité, dans un second temps nous aspirons le liquide injecté ; ce dernier est recueilli dans un tube à hémolyse stérile en vue de l'investigation bactériologique.

C - Obtention de la bile lors des sacrifices chronologiquement étagés.

Elle est réalisée, les rats étant anesthésiés à l'éther, après ouverture de la cavité péritonéale, par ponction aseptique du cholédoque dilaté grâce à une aiguille à intramusculaire montée sur une seringue. La bile prélevée avec le maximum de précautions est recueillie dans un tube à hémolyse stérile avant toute manipulation bactériologique.

D - L'étude bactériologique des échantillons de bile comporte plusieurs temps successifs.

L'appréciation directe de la flore microbienne tant à l'état frais, qu'après coloration par la méthode de Gram.

L'ensemencement, après dilution, sur gelose au Bromocrésol pourpre (identification des bacilles) et gelose de Chapmann (identification des cocci)

coulés en boîte de Pétri.

Le repiquage des colonies après 24 à 48 H de culture à l'étuve, leur identification sur milieux spécifiques d'utilisation courante en pratique bactériologique : fermentation des sucres de Hajna - virage du citrate de Simmons - virage de l'urée indole...

II - RESULTATS.

A - La bile "initiale".

Nous avons étudié chez 19 rats la qualité bactériologique de la bile avant toute intervention sur les voies biliaires. Chez 14 rats le recueil s'est effectué pendant deux périodes d'une demie heure chacune avec changement du récipient de recueil à chaque manipulation, chez 5 rats la bile d'une heure est recueillie en une seule fois.

Nous avons obtenu 31 échantillons de bile. Sur ces 31 échantillons 9 renfermaient moins de $2 \cdot 10^1$ germes, 17 contenaient $2 \cdot 10^1$ à $2 \cdot 10^2$ germes, 5 comprenaient $2 \cdot 10^3$ germes. Les germes les plus fréquemment retrouvés étaient de type "bacillus" et "microcoque". Dans deux échantillons on a noté la présence d'entérocoque. Les 5 échantillons de liquide duodénal renfermaient les mêmes germes à la concentration de $2 \cdot 10^1$ à $2 \cdot 10^2$ germes par ml de liquide. Comme il est habituel de l'accepter dans les milieux biologiques nous considérons que ces pourcentages de germes équivalent à la stérilité de la bile.

B - La bile de "cholostase".

30 échantillons de bile ont été prélevés avant et après le 10ème jour de l'intervention sur les voies biliaires. Les échantillons ont été obtenus chez

des animaux opérés selon les trois techniques O M C, O M I et D.

Lors des prélèvements tardifs (au-delà du 15ème-20ème jour) la bile est trouble, jaune verdâtre, contenant des dépôts de sels biliaires. Parfois, vers le 28ème-30ème jour nous avons recueilli une bile claire aqueuse. C'est la "white bile" de HABER et REES (17).

Quelle que soit la technique opératoire, dès le 3ème jour (la dilatation de la voie biliaire avant ce délai n'est pas assez importante pour permettre un recueil suffisant de bile), la bile est infectée. La pollution microbienne de la bile est, à ce moment, presque égale à celle constatée dans des délais plus tardifs (21-28ème jour). Tous les échantillons de bile obtenus sont caractérisés par l'association dans un même échantillon de plusieurs germes. Les germes le plus fréquemment retrouvés sont l'entérocoque et le colibacille. (Par ailleurs dans 3 échantillons nous avons découvert des Protéus). La concentration des germes varie entre 10^9 et 10^{15} germes par ml de bile.

La bile de cholostase, que la cholostase soit réalisée par obstruction ou freination biliaire, est une bile infectée.

C - Influence d'un antibiotique sur la pollution microbienne biliaire.

Un antibiotique à large spectre a été administré pour vérifier le rôle de l'infection biliaire sur la léthalité et sur les lésions histologiques hépatiques.

Les animaux soumis à l'antibiothérapie ont été placés 5 par 5 dans des cages d'isolement. De la Terramycine à la dose de 25 mg pour 200 ml d'eau est administrée avec l'eau de boisson des rats. Les animaux ont été sacrifiés suivant une chronologie préétablie (du 7ème au 21ème jour) et la bile est prélevée par ponction aseptique du cholédoque lors de chaque sacrifice. 19 échantillons de bile ont été

ainsi recueillis.

La bile des animaux opérés suivant la technique O M C demeure stérile (moins de $2 \cdot 10^1$ germes par ml de bile) tout au long de l'évolution.

La bile des rats opérés suivant la technique O M I est également stérile jusqu'au 15ème jour puis s'enrichit en germes. Les germes les plus fréquemment retrouvés sont du microcoque, du bacillus et de l'entérocoque à des concentrations variant entre 10^7 et 10^{11} germes par ml de bile.

Dans la technique D la bile n'est à aucun moment stérile. La présence d'entérocoque, de colibacille, de paracolon à une concentration variant entre 10^{10} et 10^{14} germes par ml de bile traduit l'inefficacité de l'antibiotique sur l'infection biliaire des rats opérés suivant la technique D.

E - CONFRONTATION AVEC LES RESULTATS DES AUTRES AUTEURS.

Une remarque préalable s'impose. Nous employons couramment le terme de cirrhose cholostatique alors qu'en fait il ne s'agit pas à proprement parler d'une cirrhose. En principe, on entend par cirrhose une affection où coexistent de la nécrose, une sclérose définitive et des phénomènes de régénération aboutissant à la formation de nodules. Ce sont en particulier les lésions typiques réalisées dans les cirrhoses post-nécrotiques. Les lésions que nous avons observées et qui sont analogues à celles que l'on peut voir chez l'homme au cours des cholostases prolongées, généralement d'origine obstructive, comprennent des phénomènes de nécrose inconstants, une sclérose qui peut être abondante mais régressive malgré son extension souvent importante accompagnée de la prolifération des canaux biliaires ; enfin on ne voit pas de nodules de régénération. Cependant ce terme de "cirrhose cholostatique" est consacré par l'habitude et nous continuerons à l'employer en tenant compte des réserves ci-dessus.

x

x

x

Les deux facteurs ayant une influence sur les lésions histologiques, infection et modes de l'obstruction biliaire que nous venons d'étudier dans nos séries expérimentales sont couramment rapportés dans la littérature.

LE ROLE DU FACTEUR INFECTIEUX. Il est apprécié de façon variable par les différents auteurs. Pour MAC DONALD et PECHET (24) il n'existe aucune corrélation entre l'infection biliaire et l'importance des lésions histologiques. CAMERON (4) (6) quant à lui soutient que la sclérose périportale est d'autant plus marquée

que l'infection est plus importante. Pour ONG (27), DEMEULENAERE (12) qui travaillent chez le lapin, les lésions de cholangiolite et de sclérose annulaire sont plus précoces en cas d'infection associée. Il faut remarquer que pour RONAI et MAGAREY (30) expérimentant sur le rat, pour DINEEN (13) utilisant le cabaye, comme pour ONG et DEMEULENAERE l'infection biliaire n'est pas due à la modification d'un écoulement biliaire spontané mais à l'injection dans la circulation systémique de Echeria Coli.

Nous n'avons pas pu apprécier le rôle de l'infection biliaire sur la sclérose puisque les cas où nous avons pu comparer les lésions hépatiques des animaux soumis ou non à l'antibiothérapie sont des stades relativement précoces (15ème jour) où il n'existe pas encore de tissu conjonctif organisé. Que l'infection biliaire soit jugulée (série O M C et O M I) ou non (technique D) les phénomènes nécrotiques et les phénomènes inflammatoires, en particulier les aspects de cholangiolite sont identiques.

LE MODE DE L'OBLITERATION BILIAIRE. Les conséquences de la dérivation interne, cholédocoduodénale, isolée de la bile (technique D) sur le parenchyme hépatique n'ont été étudiées par aucun auteur. Le cathétérisme du haut cholédoque avec implantation duodénale du cathéter n'a été réalisé qu'en association avec le cathétérisme du bas cholédoque pour le recueil d'une sécrétion pancréatique pure par HAUSSON et Coll. (18).

JAKES et MAC ADAMS (21) ont réalisé une occlusion incomplète de la voie biliaire par une technique très voisine de la nôtre : ligature du cholédoque sur un bouton. Les lésions hépatiques qu'ils observent sont identiques aux nôtres : la nécrose cellulaire, la prolifération canalaire et la réaction fibroblastique périportale sont maximales au 7ème jour. Les lésions régressent à partir du 10ème-15ème jour pour disparaître définitivement au 4ème mois. Dans nos séries O M I les

foies sont redevenus normaux à 80 % dès le 30ème jour.

L'oblitération complète de la voie biliaire a été réalisée suivant deux techniques opératoires différentes :

- l'obstruction du cholédoque par une ligature unique ou par un double lien étagé a été pratiquée par MAC DONALD et PECHET (24), STEINER et MARTINEZ (32), RICHTER et BENJAMIN (29), CAMERON et PRASAD (7).

- une section cholédocienne entre deux ligatures a été effectuée par CAMERON et OAKLEY (6), CAMERON et HASAN (4), SASAKI (31), TRAMS et SYMEONIDIS (33).

Les lésions histologiques hépatiques constatées par les auteurs du premier groupe sont presque analogues aux nôtres. La nécrose parfois de coagulation, parfois hémorragique, ne contient jamais de bile. Les zones de nécrose, périportales lorsqu'elles sont de petite dimension, peuvent diffuser à plusieurs lobules lorsqu'elles sont de taille importante (32). Les canaux biliaires, entourés par un manchon de cellules inflammatoires, prolifèrent dès le 2ème jour et ne sont dilatés que pour MAC DONALD et PECHET. Le tissu fibroblastique périportal est d'importance variable suivant les auteurs. Toutes les lésions histologiques régressent à partir du 20ème jour (29) et la structure hépatique est paranormale entre le 35ème et le 50ème jour (7). Dans nos séries 50 % des foies sont normaux au 30ème jour, les 50 % restants présentent des lésions d'adénomatose biliaire intenses.

Lors de la section du cholédoque entre deux ligatures l'évolution lésionnelle est différente. La nécrose hépatique est plus diffuse et surtout les zones de nécrose hémorragique sont remplies de bile (4) (6). Les canaux biliaires sont dilatés (4) (6) (33) et en plus grand nombre à partir du 4ème-7ème jour (31) (33) (4) (6). L'aspect de cholangiolite semble plus intense (33) et si le tissu fibroblastique périportal est discret pour CAMERON (4) (6), pour SASAKI (31), TRAMS et SYMEONIDIS (33) la fibrose interlobulaire croît progressivement tout au long de

l'évolution. Seul SASAKI voit apparaître au 21ème jour une nécrose centro-lobulaire. Elle évolue à la 5ème-6ème semaine en un tissu fibreux qui forme à la 7ème-8ème semaine un septum central. Le septum fibreux, à la 11ème-12ème semaine dissocie les lobules hépatiques en pseudo-lobules avec formation d'images nodulaires.

KOCH-WESER (22) qui a étudié l'influence du site de l'obstruction biliaire sur les lésions hépatiques, tant après ligature que section du cholédoque, constate au 7ème jour que les lésions histologiques sont d'autant plus marquées que l'oblitération est plus haut située.

Les divergences de résultats entre ces deux groupes d'expérimentateurs (et nous faisons partie du premier groupe) peuvent s'expliquer par une modification de l'oblitération totale du cholédoque créée lors de l'intervention.

x

x x

Nous avons observé que l'oblitération totale du cholédoque dans la technique O M C devenait inexistante après 12 jours. Nous avons pu mettre en évidence une recanalisation totale de la voie biliaire dans cette technique par l'injection de colorant dans le haut cholédoque : à chaque fois que le duodénum se trouve envahi de colorant, il y a passage comme par un cholédoque normal, donc "recanalisation", selon l'expression de C. BRODIE, de la voie biliaire obstruée.

La recanalisation débute au 3ème-4ème jour et devient totale avant le 12ème jour. Donc à ce moment il n'existe plus d'obstruction complète de la voie biliaire et pour certains rats le passage de colorant est tellement rapide (moins de 5 secondes) que l'on peut dire qu'il n'y a plus du tout d'obstacle à l'écoule-

ment biliaire.

Benjamin C. BRODIE (2) est le premier en 1823 à avoir observé chez le ~~chat~~ le phénomène de recanalisation, J.W. LEGG en 1873 (23) toujours chez le chat, CHARCOT et GOMBAULT en 1876 (10) chez le cobaye le confirment.

Les techniques opératoires qui permettent l'obtention d'un tel phénomène sont nombreuses : ligature unique de la voie biliaire à la jonction cholédoco-duodénale telle que nous l'avons pratiquée dans la technique O M C ; ligature simple du cholédoque à une distance du foie et du duodénum réalisée par STEINER et MARTINEZ (32), CAMERON et PRASAD (7), TRAMS et SYMEONIDIS (33), WRIGHT et BRAITHWAITE (36), WEINBREN et CHAPADE (35) ; double ligature étagée du cholédoque en son milieu effectuée par MAC DONALD et PECHET (24), RICHTER et BENJAMIN (29), HIGGINS et ANDERSON (19) ; double ligature étagée du cholédoque à son abouchement dans le duodénum pratiquée par KOCH WESER (22) ; ligature de la voie biliaire de part et d'autre de l'abouchement des canaux pancréatiques tels que l'ont réalisée CAMERON et HOU (5).

Pour ces différents auteurs le moment de la reperméabilisation n'est pas identique. Elle survient au 7ème-8ème jour pour BRODIE (2), MAC DONALD et PECHET (24), entre le 7ème et le 12ème jour pour WRIGHT et BRAITHWAITE (36) entre le 7ème et le 14ème jour pour CAMERON et HOU (5), le 14ème jour pour TRAMS et SYMEONIDIS (33), WEBER et MARCONI (34), entre le 15ème et le 20ème jour pour WEINBREN (35), le 28ème jour pour CAMERON et PRASAD (7), HIGGINS et ANDERSON (19), le 33ème jour pour RICHTER et BENJAMIN (29).

Trois mécanismes explicatifs sont proposés par ces auteurs :

CAMERON et HOU (5) évoquent non pas tant la possibilité d'une digestion phagocytaire du lien ou la destruction du fil par l'action de la bile ou du suc

pancréatique, que surtout l'action prépondérante de la pression biliaire dans la réouverture du canal obturé.

Pour TRAMS et SYMEONIDIS (33) un triple mécanisme se produit. L'invagination du segment distal de la voie biliaire dans le segment proximal dilaté est suivie de l'accolement et de la fusion des parois adjacentes, puis de l'amincissement par nécrose et rupture de la portion distale dans la portion proximale. Les ligatures ont été fréquemment trouvées à l'intérieur de la nouvelle voie biliaire.

Ce mécanisme est possible pour CAMERON et PRASAD (7) qui évoquent avec WRIGHT et BRAITHWAITE (36), WEBER et MARCONI (34) l'existence d'une prolifération quasi adénomateuse des tubes glandulaires de la zone sous-stricturale. Les tubes glandulaires hyperplasiés soit contournent sous forme de canaux collatéraux la ligature pour se continuer avec les tubes glandulaires du segment sus-strictural, soit pénètrent le tissu conjonctif de la voie biliaire obstruée pour l'organiser en une véritable voie biliaire accessoire.

Le phénomène de recanalisation explique qu'une occlusion complète du cholédoque ne puisse être obtenue par une simple ligature de cette voie comme nous l'avons réalisée. Pour réaliser une obstruction totale de la voie biliaire il faut soit effectuer la ligature à travers une incision de la paroi cholédocienne comme le réalise FRIEDMANN (14) soit pratiquer une double ligature étagée avec section intermédiaire. Telle est la technique de CAMERON et OAKLEY (6), de CAMERON et HASAN (4), de R.A. MOORE (26), de I.T. ZECKWER (37), de KOCH-WESER (22), de SASAKI (31), de RONAI et MAGARAI (30). Elle permet l'obtention de 5 % de cirrroses entre la 3ème et 5ème semaine avec une mortalité avoisinant 50 % dès le 1er jour.

Aucun de ces auteurs ne parle de l'influence de cette oblitération totale du canal bilio-pancréatique sur le fonctionnement pancréatique.

F - HISTOLOGIE PANCREATIQUE.

L'étude de l'histologie pancréatique est réalisée sur les séries d'animaux sacrifiés suivant la chronologie préétablie pour les techniques O M C, O M I et D. Nous avons regroupé nos résultats avec ceux obtenus par d'autres chercheurs de l'équipe (1) (9) utilisant ces techniques et les techniques O I C et C (cathétérisme étendu du cholédoque).

Il nous faut distinguer des lésions pancréatiques aiguës, subaiguës et chroniques.

- Les lésions aiguës, oedème, congestion, hémorragie et cytotéatone-crose, apparaissent chez tous les animaux dès la 24ème heure. Dans les techniques d'obstruction les lésions sont nettes durant les huit premières journées puis rétrocedent lentement au-delà du 30ème jour. Dans la technique C les lésions sont importantes dans les premiers jours puis diminuent progressivement d'intensité mais restent notables jusqu'au 2ème mois.

- Les lésions subaiguës groupent sous ce terme les altérations cellulaires (vacuolisation, dédifférenciation, pycnose des noyaux avec ou sans nécrose) et les infiltrats cellulaires jeunes. Dans les techniques d'obstruction ces lésions sont peu importantes et disparaissent en un mois. Dans la technique de cathétérisme étendu (technique C) elles existent dès la 48ème heure et sont très importantes durant 3 semaines.

- Les lésions chroniques sont représentées essentiellement par de la sclérose. Dans les techniques d'obstruction O M C, O M I et O I C, elle est plus rare que dans la technique C. Dans les séries tardives (au-delà d'un mois) d'animaux opérés selon la technique C, alors que les phénomènes aigus persistent, la sclérose, d'abord inflammatoire péri et intra-lobulaire devient plus organisée,

diffuse et atteint souvent tout le parenchyme pancréatique. Elle peut s'associer dans 10 % des cas à une lipomatose diffuse.

Les animaux opérés suivant la technique D qui réalise une dérivation cholédocoduodénale isolée de la bile ont servi de témoins. Les pancréas de tous ces rats sont normaux alors que les foies portent des lésions manifestes de cirrhose cholestatique.

C O R R E L A T I O N E N T R E L E S D I F F E R E N T S R E S U L T A T S

Les lésions histologiques apparaissent vers le 7ème jour. Nous étudierons les relations pouvant exister entre leur évolution et la mortalité observée au-delà du 8ème jour, le rôle de l'infection biliaire dans la cirrhose cholestatique réalisée par nos techniques et, comparerons la fréquence des lésions hépatiques et pancréatiques.

I - MORTALITE ET CIRRHOSE.

a) Technique O M C :

Dans la technique O M C les réactions inflammatoires vasculaires et cellulaires portales s'accroissant jusqu'au 15ème jour régressent ensuite. Les modifications du tissu conjonctif qui débutent très précocément (3ème jour) diminuent dès le 10ème jour. Au 30ème jour 50 % des foies sont normaux, 50 % présentent des lésions d'adénomatose biliaire importantes. Le pourcentage élevé de foies normaux peut s'expliquer facilement par la recanalisation ; la permanence d'une oblitération incomplète est parallèle à la présence des lésions observées au 30ème jour.

A cette évolution "en clocher" des lésions hépatiques s'oppose une léthalité constante de 20 %.

b) Technique O M I :

Dans la technique O M I toutes les réactions histologiques analysées apparaissent du 3ème au 7ème jour et régressent ensuite. Parallèlement la mortalité diminue. La léthalité précoce est expliquée, rappelons-le, par la fistule cholédocienne traumatique.

c) Technique D :

Dans la technique D, la réaction inflammatoire vasculaire est permanente, la réaction cellulaire portale augmente avec le temps, la sclérose fibroblastique, manifeste au 7ème jour, s'enrichit progressivement en fibres de collagène, jusqu'à donner des lésions annulaires massives.

La mortalité constante à 10 % tant que les lésions s'installent, augmente jusqu'à 20 % au fur et à mesure de la poursuite lésionnelle.

II - INFECTION ET CIRRHOSE.

L'évolution de l'infection biliaire est quasi identique quelque soit le mode opératoire. Certains germes sont trouvés à des concentrations 10^{14} ; la létalité est indifférente à cette infection biliaire massive.

Le rôle de la pollution microbienne dans l'évolution des lésions histologiques a été abordé par le biais de l'administration de Terramycine. Cet antibiotique à large spectre d'activité maintient la stérilité biliaire dans la technique O M C. Entre le 10ème et le 15ème jour sous antibiothérapie, dans la technique O M I, apparaît une flore microbienne à des concentrations 10^7 . Nous n'avons jamais obtenu une bile stérile dans la technique D.

Dans les techniques O M C et O M I, que la bile soit stérile ou polluée, les lésions sont identiques dans les temps où nous les avons comparées (4ème au 15ème jour).

Dans la technique D où l'antibiothérapie est inefficace les lésions histologiques évoluent de façon identique à celles des séries sans Terramycine.

Dans notre expérimentation nous ne pouvons attribuer à l'infection biliaire un rôle déterminant dans l'évolution des lésions histologiques, dans les techniques O M C et O M I. En effet, à infection biliaire constante (séries expérimentales ordinaires) ou à infection nulle ou faible (séries sous antibiotique) les

réactions inflammatoires vasculaires, les réactions cellulaires portales, régressent en fonction du temps.

Dans la technique D les lésions histologiques augmentent avec le temps alors que la pollution biliaire reste constante. L'inefficacité de la thérapeutique antibiotique nous amène à discuter de la valeur de notre expérimentation. La Terramycine sans action par voie orale aurait pu être remplacée par un autre antibiotique administré par voie orale ou parentérale. Nous aurions pu obtenir comme GOSWITZ (16) l'a obtenu chez le chien la stérilité de la bile et alors il eût été possible de discuter du rôle de l'infection dans l'évolution des lésions hépatiques observées avec la technique D.

III - PANCREATITES ET CIRRHOSES CHOLOSTATIQUES.

Chez le rat, toute intervention sur le cholédoque entraîne forcément une modification de la sécrétion pancréatique aussi bien que de la sécrétion biliaire.

Dans la technique O M C alors même que l'oblitération est levée par recanalisation du cholédoque, les lésions hépatiques régressent, des lésions de pancréatite sont encore visibles au 4ème mois.

Les mêmes observations sont faites pour les rats opérés selon la technique O M I.

Dans la technique D qui réalise par dérivation une freination biliaire permanente, les lésions histologiques sont uniquement hépatiques. Si à cette dérivation biliaire on associe une occlusion pancréatique par ligature du cholédoque à l'abouchement duodénal (technique O I C) on pourrait s'attendre à voir évoluer des lésions hépatiques et pancréatiques. Or on observe uniquement des cirrheses cholostatiques au bout d'un mois. Pourtant vis-à-vis du pancréas cette technique

est voisine de O M C et même si on envisage le mécanisme de la recanalisation on devrait avoir, au minimum, les lésions observées en O M C.

Dans la technique C où le cathéter introduit dans le cholédoque disparaît au 8ème jour, aucune lésion de cholostase n'est observée. Les lésions de pancréatite évoluent du 8ème jour au 4ème mois alors même que l'obstacle de freination a disparu.

X

X X

Si l'on compare entre elles les oblitérations et les freinations créées dans ces techniques en considérant le foie et le pancréas comme deux organes à régulation lymphatique identique (HOUSSET (20), GODARD (15)) on est étonné par les différences dans l'évolution des lésions histologiques.

Considérons indépendamment le foie et le pancréas. Les lésions de cirrhose des rats de la technique D s'expliquent parce que la soupape lymphatique hépatique est dépassée lors d'une freination constante.

Les lésions de cirrhose des rats opérés par la technique O I C s'expliquent de la même façon.

Dans les séries O M C, O M I et C, l'association, rôle de soupapes des lymphatiques hépatiques et diminution de l'obstacle, est responsable de l'absence de lésion visible au bout d'un mois. L'absence de lésion de pancréatite en D s'explique par le fait même qu'il n'y a pas d'obstacle.

En O I C la régulation lymphatique pancréatique est dépassée au départ ; ensuite, malgré le retour du cholédoque à une perméabilité normale par recanalisation il subsiste des lésions.

En O M C et O M I, si le mécanisme initial est le même, après on devrait s'attendre à une régression quasi totale des lésions pancréatiques comme c'est le cas pour le foie. Or le pourcentage des lésions pancréatiques aiguës ou chroniques est beaucoup plus important que celui des lésions hépatiques. Faut-il y voir l'influence de l'inondation biliaire dans les canaux pancréatiques dans les premiers jours ? On sait que l'injection des sels biliaires peut provoquer des pancréatites.

Le cas des rats opérés selon la technique C est plus complexe encore. En effet, dès que le cathéter a disparu (8 jours au maximum) la freination est nulle. Au départ on peut envisager comme dans les cas de O M C et O M I une surcharge trop importante pour la régulation lymphatique intra-pancréatique. Mais ensuite pourquoi les lésions de pancréatite chronique évoluent-elles en fonction du temps ? On peut penser que l'irritation du cholédoque, pendant plusieurs jours, sur plusieurs centimètres, est un facteur déterminant de pancréatite.

Il nous apparaît de toute façon que les techniques d'oblitération incomplète du cholédoque qui freinent les sécrétions biliaires et pancréatiques induisent préférentiellement des lésions de l'un ou de l'autre organe ; le pancréas, plus sensible sans doute que le foie, récupère beaucoup plus difficilement quand l'obstacle a disparu et il paraît capable d'autoentretenir les lésions créées dans les premiers jours.

C O N C L U S I O N S

Le présent travail envisage le rôle de l'obstruction, de la freination et de l'infection microbienne biliaire comme facteurs constitutionnels de cirrhoses cholostatiques. Cette étude porte sur 1 147 rats répartis en 10 séries expérimentales.

I - TECHNIQUES.

Nous avons cherché à obtenir tantôt une oblitération tantôt une freination biliaire.

L'oblitération est réalisée par l'occlusion de la voie unique d'écoulement du flux biliopancréatique : ligature très serrée au niveau de la jonction cholédocoduodénale "technique O M C".

La freination quant à elle est obtenue soit par freination mixte biliopancréatique, soit par freination biliaire pure. La freination biliopancréatique est réalisée par écrasement de la voie biliaire sur un fragment de cathéter constituant un obstacle incomplet, irrégulier (technique O M I). La freination biliaire pure est produite par un cathéter en polyéthylène d'un diamètre très voisin de celui de la voie biliaire ; il réalise une dérivation interne cholédocoduodénale de la bile, nous nommons cette technique D.

II - MORTALITE.

Ces trois techniques expérimentales provoquent une léthalité immédiate

très différente. Elle s'explique par le pourcentage des fistules cholédociennes traumatiques créées dans les techniques O M C et O M I (respectivement 20 % et 30 %) et par l'existence de perforations duodénales dues au cathéter dans la technique D.

Le pourcentage des rats survivant au 8ème jour est de 29 % dans la technique O M C, 39 % dans la technique O M I et de 45 % dans la technique D. Au 8ème jour, des lésions histologiques hépatiques caractéristiques s'installent. Leur évolution semble être en relation avec les mortalités observées entre le 8ème et le 30ème jour : la léthalité reste constante à 20 % dans la série I M C, décroît avec le temps dans la technique O M I alors qu'elle croît dans la technique D.

III - L'INFECTION BILIAIRE.

Elle est d'apparition précoce (avant le 10ème jour) et constante dans toutes les techniques où un contrôle bactériologique de la bile de cholostase a été effectué ; son rôle dans la mortalité et dans les lésions hépatiques a été étudié indirectement par l'administration orale d'un antibiotique à large spectre. Dans les techniques O M C et O M I, cet antibiotique permet de prélever une bile d'une stérilité analogue à celle recueillie avant toute manipulation sur des rats placés en fistule biliaire externe.

Dans la technique D, par contre, l'antibiotique ne paraît pas être susceptible de diminuer la pollution bactérienne de la bile.

Quoiqu'il en soit, que la bile soit stérile ou infectée, la mortalité comme les lésions histologiques, à un même temps d'évolution, demeurent identiques, ne permettant pas de confirmer ou d'infirmier le rôle de l'infection.

IV - EVOLUTION DES LESIONS.

Les lésions hépatiques étudiées sur des séries d'animaux sacrifiés suivant une chronologie préétablie portent sur les réactions inflammatoires vasculaires, les réactions cellulaires portales, la prolifération des canaux biliaires et les modifications du tissu conjonctif.

Dans les techniques O M I et O M C les lésions histologiques s'installent dès le 3ème jour, puis régressent à partir du 15ème-18ème jour. Au 30ème jour dans la technique O M I, 80 % des foies sont normaux et 20 % portent des lésions en voie de régression alors que dans la technique O M C près de 50 % des foies sont redevenus normaux, les 50 % restants présentent d'importantes lésions d'adénomatose biliaire.

Pour la technique D les lésions apparaissent à partir du 7ème jour et progressent en fonction du temps : au 30ème jour, s'associent des lésions de nécrose périportales plus ou moins diffuses, des lésions de cholangiolite, une prolifération importante des canaux biliaires et un tissu fibroblastique qui tend à s'enrichir en collagène et à prendre une disposition annulaire.

V - REGULATION DE LA CHOLOSTASE.

L'évolution lésionnelle différente dans les trois techniques étudiées peut s'expliquer à la fois par la modification de l'obstruction créée et par la possibilité d'un drainage lymphatique de la bile.

Nous avons mis en évidence la "recanalisation" de la voie biliaire obstruée par l'injection de colorant dans le haut cholédoque et son apparition au niveau du duodénum. Cette "recanalisation" s'installe vers le 3ème-4ème jour et devient totale avec le 12ème jour, l'obstruction n'est plus complète dans la technique O M C.

Le drainage lymphatique de la bile constitue une soupape de régulation des sécrétions biliopancréatiques. Il se produit par l'intermédiaire des canalicules biliaires intra-hépatiques pour les animaux de la technique D, par l'intermédiaire de ces derniers et des canaux pancréatiques pour les rats des techniques O M C et O M I.

Les deux techniques O M C et O M I ne constituent pas les techniques optimales d'obtention des lésions de cholostase hépatique, elles provoquent des lésions de pancréatite aiguë et chronique associées. La technique D seule provoque presque exclusivement des lésions progressives de cirrhoses cholostatiques cependant la létalité croît parallèlement de façon importante.

Dans les trois techniques envisagées, que la bile soit ou non stérile, après administration orale d'antibiotique, les lésions hépatiques sont identiques à un même moment - le rôle de l'infection biliaire ne paraît pas déterminant.

Les différences entre ces trois techniques portent exclusivement sur le mode de freination biliaire :

L'oblitération complète (O M C) n'est pas permanente, la plasticité du cholédoque permet une recanalisation de la voie biliaire.

La freination obtenue dans la technique O M I est inconstante : elle ne se révèle effectivement incomplète qu'à la 24ème heure, elle diminue ensuite progressivement jusqu'à être inexistante vers le 30ème jour.

Seule la technique D provoque une freination biliaire à la fois limitée et permanente. Limitée puisque le diamètre du cathéter est égal à celui du cholédoque et permanente, l'écoulement biliaire par ce cathéter est continu.

Le facteur déterminant dans la constitution de cirrhose cholostatique.
chez le rat, semble donc être la freination biliaire constante et ménagée.

Vu, le Président de Thèse :

Pr. LAMBLING

Vu, le Doyen de la Faculté

Pr. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BONFILS S., GROS M., CAULIN Ch., DUBRASQUET M. et POTET F.
Techniques pour l'obtention de pancréatites aiguë et chronique chez le rat.
Méd. Pharmacol. exp. 1965, 13, 262-270

- 2 - BRODIE B.C.
On the effects produced by the bile in the process of digestion.
Quart. J. Sci. 1823, 14, 341-346

- 3 - CACHIN M. et HEURTEMATTE J.
Cirrhoses cholostatiques.
Rev. Prat. 1954, 12, 1072-1075

- 4 - CAMERON G.R. and HASAN S.M.
Disturbances of structure and function in the liver as result of biliary obstruction.
J. Path. Bact. 1958, 75, 333-349

- 5 - CAMERON G.R. and HOU C.T.
The mechanisms concerned in spontaneous restoration of the obstructed common bile duct in rats.
J. Path. Bact. 1962, 83, 275-276

- 6 - CAMERON G.R. and OAKLEY C.L.
Ligation of the common bile duct.
J. Path. Bact. 1932, 35, 769-798

- 7 - CAMERON G.R. and PRASAD L.B.
Recovery from biliary obstruction after spontaneous restoration of the obstructed common bile duct.
J. Path. Bact. 1960, 80, 127-136

- 8 - CAROLI J. et ETEVE J.
Cirrhoses cholostatiques de l'adulte.
Rev. Int. Hép. 1952, 2, 305-386

- 9 - CAULIN Ch., POTET F., DUBRASQUET M., CARNOT F., BONFILS S.
La pancréatite chronique du rat induite par cathétérisme cholédocien.
Arch. Mal. App. Dig. 1966 (sous presse).

- 10 - CHARCOT J. et GOMBAULT G.
Note sur les altérations du foie consécutives à la ligature du canal cholédoque.
Arch. Physiol. Norm. et Path. 1876, 8, 272-453
- 11 - COLWELL A.R.
The relation of bile loss to water balance in rat.
Amer. J. Dig. Diseases, 1950, 17, 270-276
- 12 - DEMEULENAERE L.
Les cirrhoses cholostatiques expérimentales.
Rev. Int. Hép. 1952, 2, 277-304
- 13 - DINEEN. P.
The importance of the route of infection in experimental biliary tract obstruction.
Surgery Gynec. Obst. 1964, 119, 1001-1008
- 14 - FREEDMAN L.R.
The effect of common bile duct obstruction on susceptibility of the liver to bacterial infection.
Yale J. Biol. Med. 1963, 35, 301-317
- 15 - GODART S.
Lymphatic circulation of the pancreas.
3 rd Europ. Conf. Microcirculation, Jerusalem 1964, Bibl. Anat., 7, 410-413
- 16 - GOSWITZ J.T., MAC PHERSON C.R. and ELLIOTT D.W.
Experimental Investigation of secondary biliary strictures.
Amer. J. Surg. 1963, 105, 221-227
- 17 - HABER M.H. and REES K.R.
The production and composition of white bile in the rat.
J. Path. Bact. 1963, 85, 127-137
- 18 - HAUSSON K., LUNDH G. and STEMANN U.
Morphological and secretory studies in experimentally induced pancreatitis in rats.
Acta. Chir. Scand. 1961, 121, 274-283
- 19 - HIGGINS G.H. and ANDERSON R.M.
Experimental pathology of the liver : VII - Restoration of the liver after partial surgical removal and ligation of the bile duct in white rats.
Arch. Path. 1932, 14, 42-49
- 20 - HOUSSET E. et ETIENNE J.P.
Le reflux biliaire et les lymphatiques du foie.
Rev. Int. Hép. 1959, 2, 191-209

- 21 - JAKES W.E. and Mac ADAMS A.J.
Reversible biliary cirrhosis in rat after partial ligation of common bile duct.
Arch. Path. 1957, 63, 149-154
- 22 - KOCH-WESER D., MEYER K., YESINICK Ch. and POPPER H.
Influence of the site of experimental biliary obstruction upon functional and morphologic hepatic injury.
Lab. Invest. 1952, 1, 324-331
- 23 - LEGG J.W.
On the changes in the liver which follow ligation of the bile ducts.
St Bart's Hosp. Rep. 1873, 9, 161-181
- 24 - Mac DONALD R.A., PECHET G.S.
Liver cell regeneration due to biliary obstruction. Autoradiographic, bacteriologic and histologic studies.
Arch. Path. 1961, 72, 133-141
- 25 - MANN F.C.
A comparative study of the anatomy of the sphincter at the duodenal end of the common bile duct with special reference to species of animals without a gallbladder.
Anat. Rec. 1920, 18, 355-360
- 26 - MOORE R.A., HELLMANN L.M., JACOBINS H.
Effect of parabiosis on the hepatic changes following obstruction of the common bile duct in rats.
Arch. Path. 1942, 34, 196-198
- 27 - ONG G.B.
A study of recurrent pyogenic cholangitis.
Arch. Surg. 1962, 84, 199-225
- 28 - POUMEAU-DELILLE
Techniques biologiques et endocrinologiques expérimentales chez le rat.
Masson et Cie, 1953
- 29 - RICHTER C. and BENJAMIN D.
Ligation of the common bile duct in rat.
Arch. Path. 1934, 18, 817-826
- 30 - RONAI P.M. and MAGAREY F.R.
Experimental cholangitis following biliary obstruction.
Austr. Ann. Med. 1960, 9, 289-294
- 31 - SASAKI H.
Experimental obstructive jaundice in rats. Morphogenetic studies on biliary cirrhosis.
Acta. Sch. Med. Univ. Kyoto, 1960, 37, 59-83

- 32 - STEINER M. and MARTINEZ G.
Effects on the rat liver of bile duct, portal vein and hepatic artery ligations.
Amer. J. Path. 1961, 39, 257-289
- 33 - TRAMS E.G. and SYMEONIDIS A.
Morphologic and functional changes in the liver of rats after ligation or excision of the common bile duct.
Amer. J. Path. 1957, 33, 13-27
- 34 - WEBER C., MARCONI G. .
Sulle modalita istogenetiche della recanalizzazione del coledoco dopo legatura risponso dopo taglio fra legature adiacenti nel ratto.
Arch. de Vecchi, Ana. Path. 1960, 33, 31-64
- 35 - WEINBREN K. and CHAPADE K.V.
The effect of bile duct ligation on latent irradiation effects in the rat liver.
Brit. J. Radiol. 1960, 33, 426-429
- 36 - WRIGHT J.E. and BRAITHWAITE J.L.
The effects of ligation of the common bile duct in the rat.
J. Anat. 1964, 98, 227-223
- 37 - ZECKWER T.
Proliferation of the epithelium of intrahepatic bile ducts in parabiotic rats following obstruction of bile duct.
Arch. Path. 1949, 47, 424-428

I. - INTRODUCTION	 1
II. - MATERIEL et METHODES	 4
III. - RESULTATS	
Mortalité	 15
Conséquences hydrodynamiques	 20
Histologie hépatique	 26
Infection	 33
Confrontation avec les résultats des autres auteurs.	 38
Histologie pancréatique	 44
IV.- CORRELATION ENTRE LES DIFFERENTS RESULTATS	 46
V. - CONCLUSIONS	 51
VI.- BIBLIOGRAPHIE	 57



EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V* -
ODÉ 58-90